

**Univesitat Autònoma de Barcelona**  
**Departament de Cirurgia**

# Diferencias entre las dosis pautas y las dosis administradas en las Técnicas Continuas de Depuración Extrarrenal

**Autor:** Carles Subirà Cuyàs

**Directores:** Dra. Teresa Tomasa Irriguible, Dr. José Balibrea del Castillo

Treball de Recerca. Suficiència Investigadora

Barcelona, 5 de Setembre 2011.

*Als qui m'han ajudat des de l'ombra: gràcies.*

## **Annex 1**

### **CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA**

José Balibrea del Castillo, Doctor en Medicina i Cirurgia i Professor associat del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

#### **FA CONSTAR:**

que el treball titulat “Diferencias entre las dosis pautas y las dosis administradas en las Técnicas Continuas de Depuración Extrarrenal” ha estat realitzat sota la meua direcció pel llicenciat Carles Subirà Cuyàs, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, cinc de setembre de dos mil onze

## **Annex 2**

### **CERTIFICAT DEL CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA**

Teresa Tomasa Irriguible, Doctora en Medicina i Cirurgia i Associada Clínica de la Universitat Autònoma de Barcelona,

#### **FA CONSTAR:**

que el treball titulat “Diferencias entre las dosis pautas y las dosis administradas en las Técnicas Continuas de Depuración Extrarrenal” ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat Carles Subirà Cuyàs, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, cinc de setembre de dos mil onze

# ÍNDICE

Lista de Figuras	pág 6
Lista de Tablas	pág 7
Resumen	pág 8
Relación de abreviaturas	pág 12
1. Fracaso Renal Agudo	
1.1. Generalidades	pág 14
1.2. Incidencia y Mortalidad del Fracaso Renal Agudo en UCI	pág 15
1.3. Escalas de valoración del Fracaso Renal Agudo	pág 16
2. Técnicas de Depuración Extrarrenal	
2.1. Antecedentes históricos	pág 18
2.2. Principios físicos de la depuración de moléculas	pág 18
2.2.1. Difusión	pág 19
2.2.2. Convección	pág 20
2.2.3. Ultrafiltración	pág 21
2.2.4. Adsorción	pág 21
2.2.5. Retrofiltración y retrodifusión	pág 22
3. Técnicas Continuas de Depuración Extrarrenal.	
3.1 Elementos de un circuito de Depuración Extrarrenal.	pág 22
3.2. Hemofiltración Venovenosa Continua	pág 25
3.3. Hemodiálisis Venovenosa Continua	pág 26
3.4. Hemodiafiltración Venovenosa Continua	pág 27
3.5. Ultrafiltración Lenta Continua	pág 28

4. Monitorización de las Técnicas de Depuración Extrarrenal: Fracción de Filtración y Presión Transmembrana.	pág 28
5. Indicaciones de las Técnicas Continuas de Depuración Extrarrenal.	pág 30
6. Dosis en las Técnicas Continuas de Depuración Extrarrenal.	
6.1 Historia y Nuevos estudios de dosis.	pág 32
7. Hipótesis y objetivos	pág 37
8. Material y métodos	pág 38
9. Resultados	pág 41
10. Discusión	pág 47
11. Conclusiones	pág 50
12. Limitaciones del estudio	pág 51
13. Bibliografía	pág 52

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Causas del Fracaso Renal Agudo.	Pág 15
Figura 2. Escala de RIFLE	Pág 16
Figura 3. Escala de AKIN	Pág 17
Figura 4 A. Fenómeno de difusión	Pág 19
Figura 4 B. Paso de solutos a través de una membrana	Pág 20
Figura 5. Fenómeno de convección y ultrafiltración	Pág 21
Figura 6. Fenómeno de adsorción	Pág 22
Figura 7. Esquema de un catéter de aféresis venoso	Pág 23
Figura 8. Esctructura macro y microscópica del filtro	Pág 24
Figura 9. Presiones de un cirucuito extracorpóreo	Pág 25
Figura 10. Esquema de un cirucuito de Hemofiltración continua	Pág 26
Figura 11. Esquema de un circuito de Hemodiálisis continua	Pág 27
Figura 12. Esquema de un circuito de Hemodiafiltración continua	Pág 27
Figura 13. Esquema de un circuito de Ultrafiltración lenta continua	Pág 29
Figura 14. Resultados del estudio de Ronco et al	Pág 33
Figura 15. Curva de Kaplan-Meyer del estudio ATN	Pág 35
Figura 16. Curva de Kaplan-Meyer del RENAL study	Pág 35
Figura 17. Distribución de los enfermos de la muestra	Pág 41
Figura 18. Estado de los supervivientes al alta de UCI	Pág 46

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1. Antecedentes de la muestra	Pág 41
Tabla 2. Indicaciones de inicio de las TCDER	Pág 42
Tabla 3. Características basales de la muestra	Pág 43
Tabla 4. Dosis pautadas y dosis administradas	Pág 44
Tabla 5. Diferencias de S <sub>0</sub> en valor numérico y en tanto por ciento	Pág 45
Tabla 6. Evolución de los pacientes de la muestra	Pág 45
Tabla 7. Creatinina, SOFA y AKIN de los supervivientes	Pág 46



## **RESUMEN**

### **Introducción:**

El fracaso renal agudo es una complicación que afecta entre el 6 y el 25% de los enfermos críticos. De éstos un 72% necesitarán en algún momento técnicas de depuración extrarrenal continuas (TCDER) o intermientes. Actualmente las dosis de ultrafiltrado en cada situación clínica son objeto de estudios y publicaciones.

### **Objetivos:**

Analizar las diferencias entre las dosis pautadas de ultrafiltrado y las dosis administradas en las TCDER. Comparar las diferencias entre las dosis en función del tipo de TCDER: Hemofiltración venovenosa Continua (HVVC) o Hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC). Describir la tasa de recuperación de la funcionalidad renal o bien necesidad de hemodiálisis convencional al alta de UCI en aquellos pacientes sometidos a TCDER. Determinar la mortalidad intrahospitalaria de la serie de pacientes que requieren TCDER.

### **Material y métodos:**

Estudio observacional de 40 pacientes críticos sometidos a TCDER, 20 pacientes en HVVC y 20 pacientes en HDFVVC. Se han analizado los datos mediante pruebas no paramétricas U de Mann Withney, test exacto de Fischer y Chi cuadrado.

### **Resultados:**

La edad media de la muestra fue de  $63 \pm 13$  años, con un 57% de varones. La incidencia de hipertensión arterial fue de 60%, de diabetes mellitus de 30%, de dislipemia de 25% y de enfermedad renal crónica de 27%. La media de puntuación de SOFA fue de 10, y de AKIN de 3. Un 85% de los pacientes precisaron ventilación mecánica y/o aminas durante el ingreso. Registramos la dosis de ultrafiltrado pautada por el facultativo, siendo la media de la muestra de 34,34 mL/Kg/h (34,73 en HVVC y 33,95 en HDFVVC), mientras que la dosis administrada fue de 27,93 mL/kg/h (26,85 en HVVC y 29 en HDFVVC) siendo la diferencia entre ambas estadísticamente significativa. La estancia media en UCI fue de 23,7 días, y la mortalidad de la serie del 65%.

**Conclusión:** Las dosis de ultrafiltrado recibidas en las TCDER son menores a las dosis pautadas independientemente del tipo de técnica utilizada. La mortalidad de nuestra serie fue similar a las series publicadas.

**Palabras clave:** *Fracaso Renal Agudo, Técnicas Continuas de Depuración Extrarrenal, Hemofiltración venovenosa continua, Hemodiafiltración venovenosa continua, dosis de ultrafiltrado.*

## **RESUM**

### **Introducció:**

El fracàs renal agut és una complicació que afecta entre el 6 i el 25% dels pacients crítics. Un 72% d'aquests malalts necessitaran de tècniques de depuració extrarenal contínues (TCDER) o intermitents en algun moment de l'ingrés. Actualment la dosi d'ultrafiltrat a cada situació clínica és objecte d'estudi i publicacions.

### **Objectius:**

Analitzar les diferències entre les dosis pautades i administrades en les TCDER. Comparar les diferències entre la dosi en funció del tipus de TCDER: hemofiltració venovenosa contínua (HVVC) i hemodiafiltració venovenosa contínua. Descriure la taxa de recuperació de la funcionalitat renal o bé la necessitat d'hemodiàlisis convencional a l'alta d'UCI en els malalts que s'han sotmès a TCDER. Determinar la mortalitat

### **Material i mètodes:**

Estudi observacional de 40 pacients crítics sotmesos a TCDER, 20 pacients en HVVC i 20 pacients en HDFVVC. S'han analitzat les dades mitjançant proves no paramètriques U de Mann Withney, test exacte de Fischer i Chi quadrat.

### **Resultats:**

L'edat mitjana de la mostra fou  $63 \pm 13$  anys, amb un 57% d'homes. La incidència d'hipertensió arterial fou del 60%, de diabetis mellitus del 30%, de dislipèmia del 25% i de malaltia renal crònica del 27%. La mediana de puntuació de SOFA fou de 10, i d'AKIN de 3. Un 85% dels pacients van precisar ventilació mecànica i/o amines durant l'ingrés. Vam registrar la dosi d'ultrafiltrat pautada pel facultatiu, essent la mitjana de la mostra de 34,34 mL/kg/h (34,73 en HVVC i 33,95 en HDFVVC), mentre que la dosi administrada fou de 27,93 mL/kg/h (26,85 en HVVC i 29 en HDFVVC), essent la diferència entre ambdues estadísticament significativa. L'estada mitjana a UCI fou de 23,7 dies, i la mortalitat de la sèrie del 65%.

**Conclusió:**

Les dosis d'ultrafiltrat rebudes en les TCDER són menors a les dosis pautades independentment del tipus de tècnica. La mortalitat de la nostra sèrie fou similar a les sèries publicades.

***Paraules clau:*** *Fracàs renal agut, Tècniques Contínues de Depuració Extrarenal, Hemofiltració venovenosa contínua, Hemodiafiltració venovenosa contínua, dosi d'ultrafiltrat.*

## **RELACIÓN DE ABREVIATURAS**

A. Superficie

ADQI. Acute Dialysis Quality Group International

AKIN. Acute Kidney Injury Network

ATN. American Trial Network

BGN. Bacilos Gram Negativos

Cb. Concentración de soluto

CID. Coagulación Intravascular Diseminada

D. Coeficiente de difusión

dc. gradiente concentraciones

DLP. Dislipemia

DM. Diabetes Mellitus

dx. grosor de membrana

ERC. Enfermedad Renal Crónica

FF. Fracción de Filtración.

FRA. Fracaso Renal Agudo

HDFVVC. Hemodiafiltración Venovenosa Continua

HDI. Hemodiálisis Intermitente

HDVVC. Hemodiálisis Venovenosa Continua

HTA. Hipertensión Arterial

Hto. Hematocrito

HVVC. Hemofiltración Venovenosa Continua

ICC. Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Pcap. Presión Capilar

Pefl. Presión efluente

Ponc. Presión oncótica

PTM. Presión Transmembrana

Qpl. Flujo Plasmático

Qrep prefiltro. Flujo de Resposición Prefiltro

Qs. Flujo de Sangre

Quf. Flujo Ultrafiltrado

RENAL. Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level

RIFLE. Risk Injury Failure Loss End stage

SCUF. Slow Continuous Ultrafiltration

SDMO. Síndrome de Disfunción Multiorgánica

SOFA. Sepsis related Organ Failure Assessment

TCDER. Técnicas Continuas de Depuración Extrarrenal

TDER. Técnicas de Depuración Extrarrenal

UCI. Unidad de Cuidados Intensivos

## 1. FRACASO RENAL AGUDO

### 1.1 GENERALIDADES

El Fracaso Renal Agudo (FRA) es un síndrome clínico secundario a la pérdida o disminución brusca de la función renal. Las funciones del riñón son: regular el volumen del agua corporal, conservar el equilibrio electrolítico, depurar de los productos de desecho y tóxicos, y sintetizar hormonas (eritropoyetina, Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, metabolismo de la Vitamina D). Por tanto, el FRA cursará con un fallo en la homeostasis, cuyo marcador más relevante es el incremento de la concentración sérica de productos nitrogenados. Alrededor de un 60% de los FRA cursan con oliguria <sup>1</sup>.

En función del mecanismo que produce el FRA, éste puede dividirse en:

1. Insuficiencia Renal Aguda prerrenal: Ocurre cuando el flujo de sangre renal resulta insuficiente para mantener la función depurativa. Entre las causas más relevantes de FRA prerrenal encontraríamos todas las que producen hipoperfusión renal como la disminución del volumen sanguíneo (por ejemplo, deshidratación, shock hemorrágico), la disminución del gasto cardíaco (insuficiencia cardíaca, Shock cardiogénico y otras cardiopatías que cursen con gasto cardíaco disminuido), vasodilatación periférica (tratamientos hipotensores, Shock séptico) y la vasoconstricción renal (síndrome hepatorenal).
2. Insuficiencia Renal Agudo parenquimatoso y Necrosis Tubular : Está producido por agresiones hemodinámicas o tóxicas que causen afectación de la propia arquitectura renal. Entre las causas más relevantes de FRA de origen renal, encontramos causas tóxicas como la nefropatía por contraste yodado, las glomerulonefritis, y cualquier mecanismo fisiopatológico que desencadene un acúmulo de material en cualquiera de las estructuras de la nefrona (glomérulo o túbulos). En situaciones de shock séptico se ha demostrado que el FRA producido tiene un componente prerrenal por la vasodilatación, pero también un componente parenquimatoso por lesión tubular directa por radicales libres, y trombosis microvascular por fenómenos de Coagulación Intravascular Diseminada (CID).
3. Insuficiencia Renal Agudo postrenal o obstructivo: Ocurre cuando existe una obstrucción al paso de la orina distalmente a la nefrona. Entre las causas más comunes encontramos la litiasis renal, tumores del tracto urinario, y compresiones extrínsecas del tracto urinario.

## 1.2 INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL FRA EN UCI

El Fracaso Renal Agudo (FRA) es una de las principales complicaciones en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se estima que entre un 6 y un 25% de los pacientes ingresados en UCI presentan FRA. El FRA por sí mismo se considera un factor de mal pronóstico independiente, multiplicando la mortalidad por 2 o 3. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes críticos que presentan FRA está alrededor del 60% <sup>2,3</sup>.

Entre los pacientes críticos que desarrollan FRA, un 47% son sépticos, un 34% son pacientes a los que se les ha sometido a una cirugía mayor, un 27% presentan un shock cardiogénico, un 26% presentan hipovolemia, un 5'7% la causa es un Síndrome Hepatorrenal, y un 2'6% la causa es una uropatía obstructiva. Pudiendo existir más de una causa precipitante del FRA (Ver figura 1) <sup>2,3</sup>.

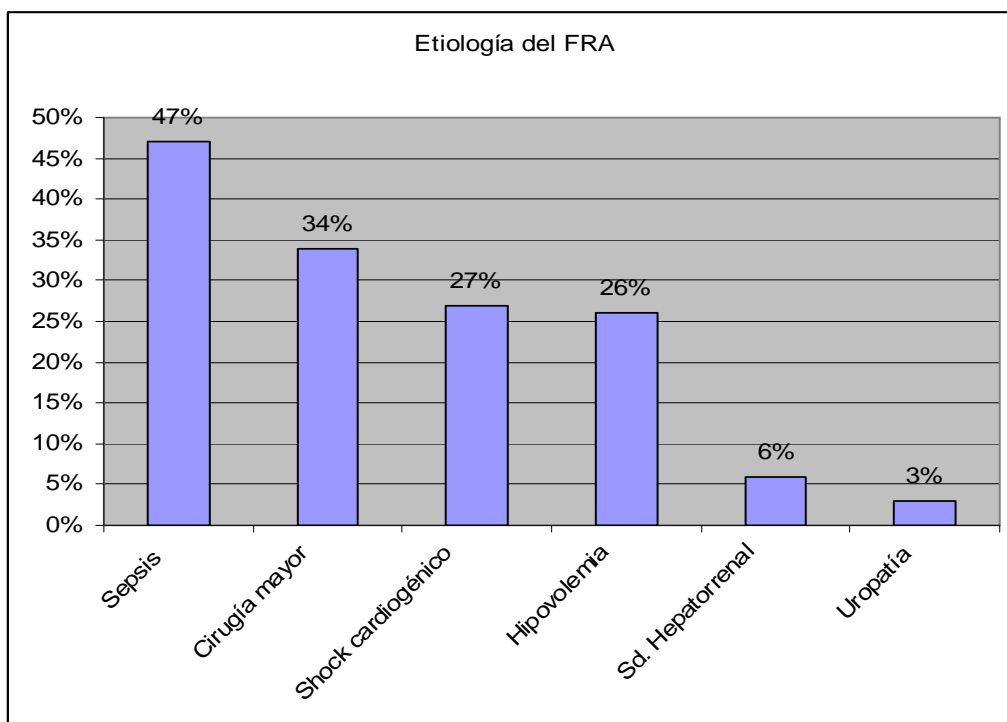


Figura 1. Causas de FRA.

Algunos de los pacientes presentan más de una causa desencadenante del FRA. Estos datos se recogieron en un estudio internacional multicéntrico de 29.000 pacientes críticos, de los cuales 1738 presentaban FRA <sup>3</sup>.



De entre los pacientes críticos que presentan FRA, un 72% precisarán en algún momento del ingreso técnicas de depuración extrarrenal <sup>3</sup>. Esto supone un incremento importante en el consumo de recursos terapéuticos. Por ello las áreas de Medicina Crítica e Intensiva han de tener un buen entrenamiento en el manejo del FRA y de las técnicas depurativas.

### 1.3 ESCALAS DE GRAVEDAD DEL FRA

Hasta el año 2004 la definición y criterios diagnósticos del FRA no estaban estandarizados. En la literatura encontramos criterios tan dispares para definir la disfunción renal como la elevación de 0'5 mg/dl respecto al valor de creatinina basal en hasta valores de creatinina de 6 mg/dl. En el año 2001 se crea la Acute Dyalysis Quality Group International (ADQI), un grupo de expertos a nivel internacional que propusieron estandarizar y actualizar las definiciones de FRA. En la primera conferencia de consenso se dedujo que un valor aislado de creatinina no es un buen marcador de disfunción renal, y que debería tenerse en cuenta siempre el valor basal de creatinina sérica. A raíz de esto, se crea la escala RIFLE, acrónimo de Riesgo (Risk), Lesión (Injury), Fracaso (Failure), Pérdida, Estadío Final (Loss, End Stage), que estratifica el grado de disfunción renal. Dicha escala relaciona el valor de creatinina y su incremento respecto al valor basal y la diuresis. De esta forma se empezó a generalizar la clasificación del FRA (Ver figura 2)<sup>4</sup>.

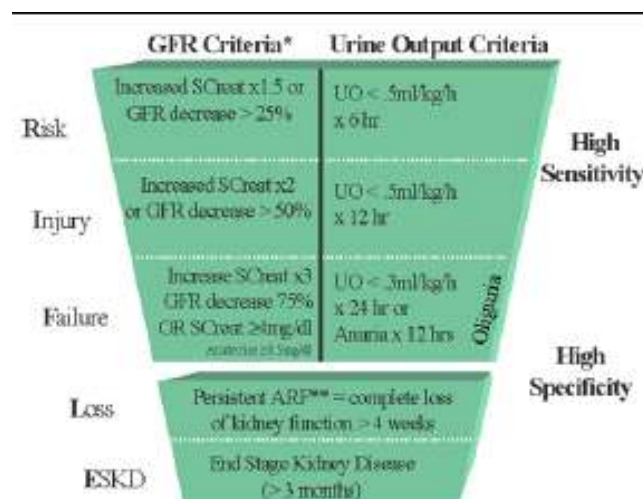


Figura 2. Escala de RIFLE.

Tal como se representa en la figura 2 se considera que el paciente tiene riesgo de FRA cuando aumenta la creatinina 1.5 veces respecto al basal y/o la diuresis es inferior a 0.5 mg/kg/h durante 6 horas. Se considera que existe lesión renal (“Injury”) cuando se dobla el valor de creatinina basal y/o la oliguria se mantiene al menos durante 12 horas. Se habla de Fracaso Renal Agudo “Failure” cuando el valor de creatinina se multiplica por 3 respecto al basal y/o la oliguria se mantiene durante 24 horas o bien existe anuria durante 12 horas. Los estadios Pérdida y Enfermedad Renal Terminal (“Loss” “End Stage Kidney Disease”), se refieren a fases más establecidas o crónicas de FRA.

En el año 2004 se vuelven a reunir los expertos de la ADQI, bajo las siglas de AKIN (Acute Kidney Injury Network). En la segunda conferencia consenso, modifican la escala de RIFLE. Eliminan de la escala los dos últimos estadios (Loss y ESKD) por considerarse Enfermedad Renal Crónica (Ver figura) <sup>5</sup>.

<i>Estadio</i>	<i>Valor de Creatinina</i>	<i>Diuresis</i>
<b>1</b>	Incremento en el valor de creatinina sérica de > 0.3 mg/dl, o aumento entre el 150 y 200% el valor basal.	< 0.5 ml/kg/h durante 6 horas
<b>2</b>	Incremento en el valor de creatinina entre 200-300% respecto al valor basal.	< 0.5 ml/kg/h durante 12 horas.
<b>3</b>	Incremento en el valor de creatinina de más del 300% respecto al valor basal o incremento en el valor de creatinina superior o igual a 4 mg/dl.	< 0.3 ml/kg/h durante 24 horas o anuria durante 12 horas.

Figura 3. Escala de AKIN

RIFLE es una escala muy categórica. Es decir que se debe tener una creatinina 1,5 veces por encima de la basal, sin contemplarse que ocurre si esta elevación es menor o ligeramente superior. En cambio la escala AKIN sí lo tiene en cuenta, no solamente cuando define estadio 1 como un incremento de 0,3 mg/dl, sino que los incrementos de creatinina se miden según un rango, entre 1,5 y 2, entre 2 y 3, o más de tres veces el valor basal.

## **2. TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARENAL**

### **2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y GENERALIDADES**

En el año 1943 Kolff desarrolló el primer “riñón artificial” con el que trató a una serie de 15 pacientes graves con FRA y oliguria logrando la supervivencia de uno de ellos <sup>6</sup>. Scribner (1960), con la descripción del acceso venoso y la evolución de la industria en cuanto a producción de membranas hicieron de la diálisis una realidad en la clínica diaria <sup>7</sup>. En las décadas posteriores el desarrollo se centró en la mejoría de los sistemas y el aumento de su eficacia. Pero dado que era considerado un tratamiento agresivo se aplicaba solamente en fases avanzadas de la enfermedad renal y a la dosis mínima necesaria. Hasta ese momento sólo existía experiencia en pacientes crónicos.

Kramer en 1977 fue el primero en describir las técnicas continuas en pacientes inestables. Utilizó un circuito arterio-venoso. Mediante un catéter se extraía la sangre arterial (femoral), y por el propio flujo sanguíneo mantenido por el gasto cardíaco, la sangre se desplazaba dentro del circuito pasando por la membrana dializadora y retornando al paciente por un acceso venoso <sup>8</sup>.

Posteriormente se introdujo una bomba de sangre al circuito, añadiendo complejidad al sistema. De esta forma dejó de ser necesaria la punción arterial, necesitando únicamente un catéter venoso de doble luz. Por una luz se extrae la sangre para llegar a la membrana y otra por la otra luz la sangre es devuelta al torrente sanguíneo.

A lo largo de los años 80 los estudios se centraron en valorar la mejor tolerancia hemodinámica de las técnicas continuas fruto del manejo más uniforme y continuo de líquidos y sustancias osmóticamente activas. Los tratamientos que duraban 4 horas se repartían en 24 horas y el recambio plasmático por unidad de tiempo era menor.

### **2.2 PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA DEPURACIÓN DE MOLÉCULAS**

Los mecanismos que intervienen en el transporte de solutos a través de una membrana semipermeable son la difusión y la convección principalmente. Según el tipo de membrana utilizada se debe añadir un tercer mecanismo, la adsorción.

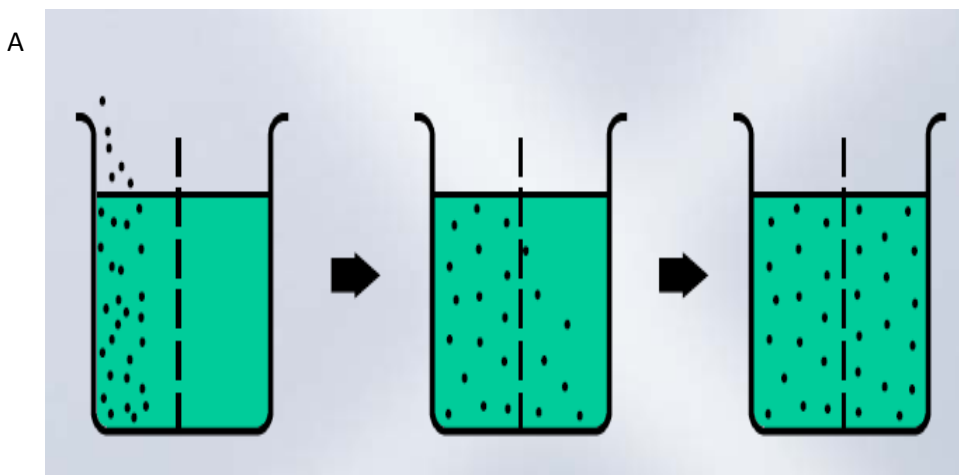
## 2.1 DIFUSIÓN

La difusión consiste en el paso de moléculas de un soluto a través de una membrana, desde la solución de mayor concentración a la solución de menor concentración. Por este mecanismo, las moléculas capaces de atravesar de un lado a otro de la membrana, tienden a equilibrar las concentraciones a ambos lados de la membrana. El flujo de un soluto por mecanismo difusivo depende de su coeficiente de difusión (D), de la superficie (A) y el grosor de la membrana (dx), y del gradiente de concentraciones (dc).

$$Vd = (D \times A \times dc)/dx$$

La difusión es útil fundamentalmente en la depuración de moléculas de pequeño tamaño, permitiendo un mejor manejo de la concentración deseada. Dicho fenómeno requiere de un líquido de diálisis con una concentración de solutos conocida que pasará por el lado opuesto y a contracorriente de la sangre. La concentración de solutos del líquido de diálisis debería ser parecida o algo menor a la deseada en plasma tras el tratamiento (Ver figura 4).

Este mecanismo físico es usado en aquellas técnicas que utilizan fenómenos de diálisis, como la hemodiálisis intermitente (HDI), hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC), hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC).



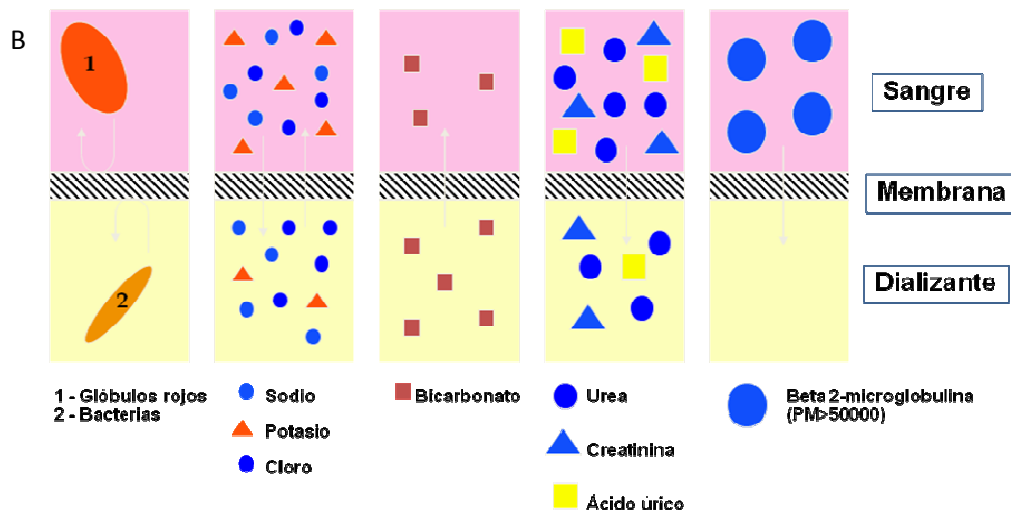


Figura 4A. Fenómeno de difusión. Los solutos pasan de un lado al otro de la hasta alcanzar la misma concentración a ambos lados de la membrana.

Figura 4B. Paso de solutos a través de la membrana. Los solutos de gran tamaño no atraviesan las membranas.

## 2.2 CONVECCIÓN

La convección es el mecanismo de transporte de un soluto que se produce como consecuencia de la presión hidrostática generada por el paso de un fluido a través de la membrana. El flujo convectivo de un soluto depende de la ultrafiltración ( $Q_f$ ), de la concentración del soluto ( $C_b$ ) y del coeficiente de cribado ( $S$ ) de la membrana para ese soluto.

$$V_c = Q_f \times C_b \times S \quad (S = 1 - \sigma)$$

El fenómeno de convección es útil en la depuración de moléculas tanto de pequeño como de mediano tamaño. Cuando se utilizan fenómenos convectivos puros no es necesario utilizar un fluido en el lado opuesto a la sangre en la membrana, ya que no depende del gradiente de concentración. Sin embargo, como no pueden controlarse ni el tipo de soluto ni la cantidad que se depura, precisa que se repongan aquellas pérdidas no deseadas mediante un líquido de reposición. La concentración ideal de electrolitos de dicho líquido debería ser similar a la del plasma (Ver Figura 5).

La convección se utiliza en aquellas técnicas que utilizan filtración, como la hemofiltración venovenosa continua (HVVC) y la hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC).

## 2.3 ULTRAFILTRACIÓN

La ultrafiltración no es más que el paso de volumen a través de la membrana. Por tanto es un fenómeno que generalmente ocurre conjuntamente con la convección, si bien no es el mismo mecanismo.

La ultrafiltración pura se utiliza para eliminar únicamente volumen, sin que el objetivo final sea depurar solutos. La técnica de ultrafiltración pura más usada es la Ultrafiltración lenta continua donde se controla el sistema para que se elimine únicamente volumen con el menor número de solutos posible (Ver Figura 5).

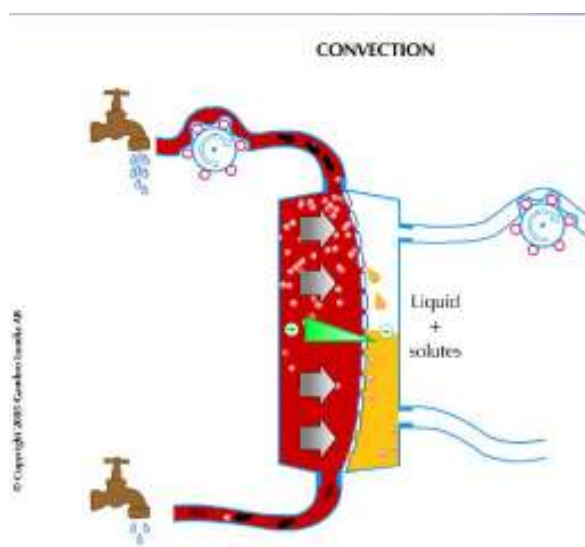


Figura 5. Fenómeno de Convección y Ultrafiltración. Paso de moléculas del compartimento sanguíneo al compartimento de ultrafiltrado (convección) provocado por el paso de agua.

## 2.4 ADSORCIÓN

La adsorción es el proceso mediante el cual algunos solutos quedan atrapados en la membrana sin llegar a pasar al otro lado del compartimento. Este fenómeno puede eliminar moléculas de gran tamaño que no pueden atravesar los poros, y generalmente tiene lugar cuando se usan membranas con la propiedad de adsorber moléculas.

En la práctica clínica existen pocas indicaciones. Un ejemplo son las membranas de polimixina, que es la más estudiada pero todavía con poca evidencia científica para tratar las sepsis por Bacilos Gram Negativos (BGN) <sup>9</sup>.

Por el fenómeno de adsorción algunas moléculas de pequeño tamaño como los aminoglicósidos también pueden quedarse atrapadas en la membrana (Ver Figura 6).

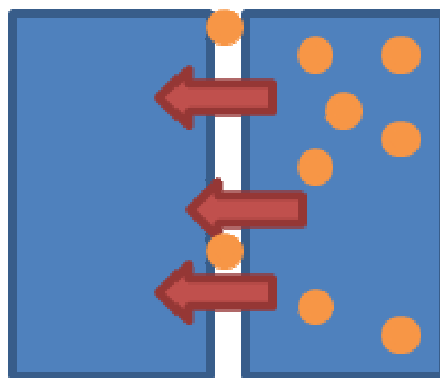


Figura 6. Fenómeno de Adsorción. Los solutos de gran tamaño quedan adheridos a la membrana, sin llegar a pasar al otro lado.

## **2.5 RETROFILTRACIÓN Y RETRODIFUSIÓN**

Consiste en el paso de un soluto desde el compartimento del líquido de diálisis o ultrafiltrado hacia el compartimento sanguíneo. Por tanto en dirección contraria a la de los mecanismos descritos anteriormente. Dicho fenómeno puede ser considerado como un fenómeno indeseado en las Técnicas de Depuración Extrarrenal, aunque sin embargo en algunas variantes se utiliza para controlar mejor el ultrafiltrado (Hemodiálisis de alto flujo).

## **3. TÉCNICAS CONTÍNUAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL**

Las TCDER en su circuito extracorpóreo se componen de distintos elementos:

1. Catéter Venoso.
2. Sensores de presión
3. Bomba de Sangre
4. Membrana dializadora

### **3.1. COMPONENTES DE UN CIRCUITO DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL**

Los circuitos de depuración extrarrenal tienen como finalidad depurar la sangre del paciente de solutos y extraer volumen. Por tanto el primer elemento del circuito es el Catéter Venoso. Dicho catéter es de un material sintético biocompatible, y consta de dos luces, una luz venosa, por la que el circuito extraerá la sangre del paciente para llevarla

hasta la membrana, y una luz arterial por la que la sangre “depurada” es devuelta al torrente sanguíneo del paciente una vez ha pasado la membrana dializadora (Ver Figura 7).

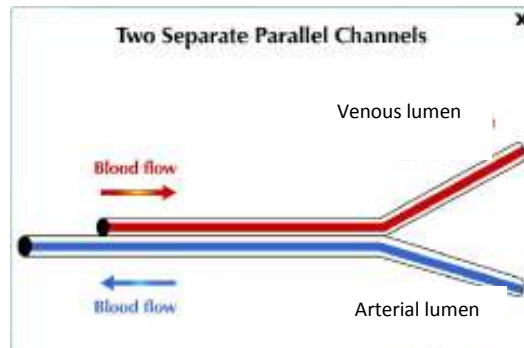


Figura 7. Esquema de un Catéter de aféresis venoso, con una luz venosa de entrada al paciente, y una luz arterial de salida del paciente.

Al catéter se une el circuito extracorpóreo que se acopla a la máquina de depuración donde encontramos los siguientes elementos o componentes:

Un sensor de presión que mide la presión llamada “arterial” o “de entrada”. Dicha presión es un reflejo de lo que ocurre al sensor. El valor de esta presión debe ser negativa ya que es una presión de succión.

Posteriormente encontramos la Bomba de Sangre, que es el sistema motriz de la sangre dentro del circuito. La velocidad de la bomba de sangre puede variar en función del tipo de técnica usada, y se expresa en ml/min.

Después encontramos la entrada para la bomba de heparina en caso de anticoagularse el sistema.

Distalmente a la bomba de sangre encontramos el sensor de “presión prefiltro”. Dicho sensor registra la presión del circuito antes de que la sangre llegue a la membrana dializadora. El valor de esta presión es positivo y refleja lo que ocurre a nivel de los capilares de la membrana dializadora.

A continuación encontramos el filtro propiamente dicho, es decir, la membrana dializadora. Dicha membrana está hecha de un material sintético biocompatible y tiene unos microporos a través de los cuales se depurarán las moléculas. A nivel proximal



encontraremos la salida del líquido de ultrafiltrado, que es el producto de desecho, en el que se recogerán las moléculas depuradas y el volumen extraído. A nivel distal del filtro encontraremos la entrada del líquido de diálisis en caso de que usemos técnicas difusivas (Ver figura 8).

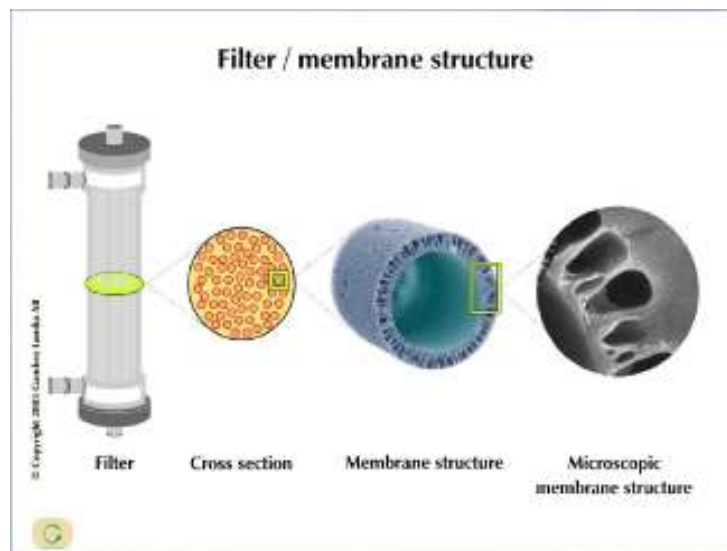


Figura 8. Estructura macro y microscopia del filtro o membrana dializadora.

Después del filtro encontramos un sensor de presión que monitoriza la “presión postfiltro” o “venosa”, y refleja lo que ocurre a nivel distal del filtro. Seguidamente hay un dispositivo conocido como atrapaburbujas. Su función es evitar que lleguen burbujas de aire al torrente sanguíneo del paciente. En caso contrario el “clamp” se cierra impidiendo que la sangre retorne al paciente. Finalmente la sangre depurada es devuelta al paciente por el extremo arterial del catéter venoso.

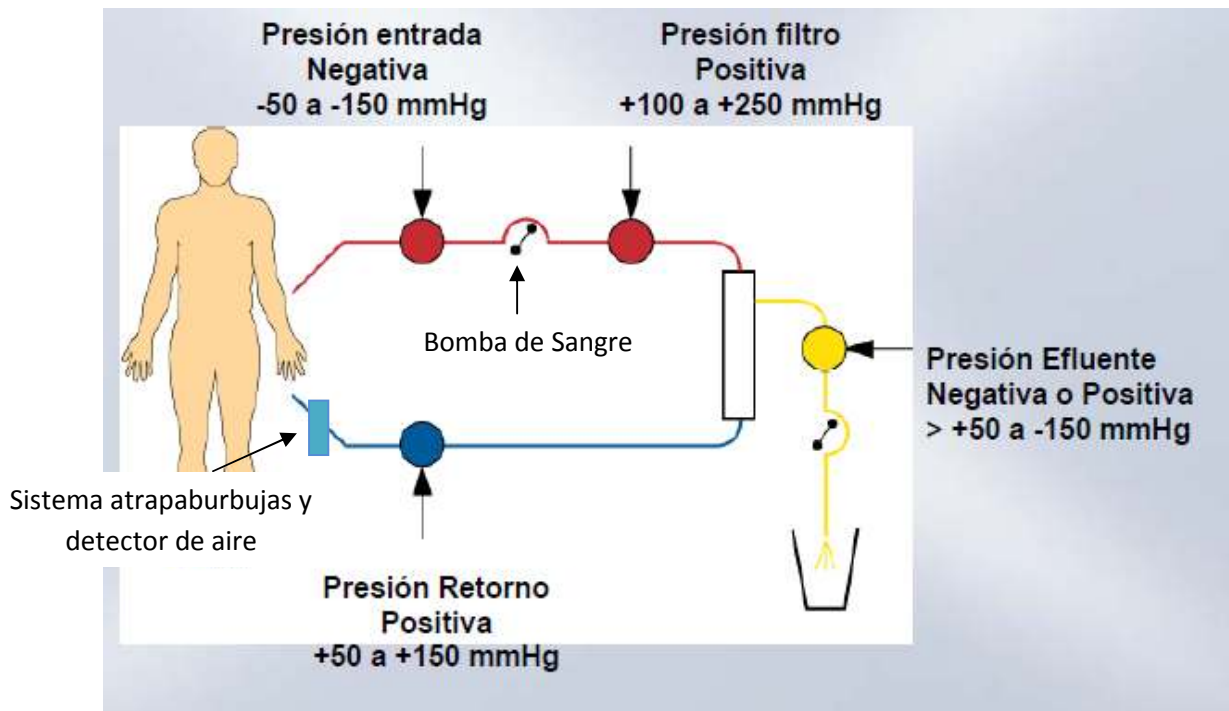


Figura 9. Presiones registradas en los sensores del circuito extracorpóreo.

### 3.2. HEMOFILTRACIÓN VENOVENOSA CONTÍNUA (HVVC)

El mecanismo físico utilizado en la HVVC es la convección, usándose un filtro de alta permeabilidad. La depuración de solutos está determinada por el tamaño de las moléculas y del poro de la membrana y por la presión hidrostática generada en ambos compartimentos de la membrana, por tanto, no se puede ser selectivo con el tipo de solutos a depurar. Por este motivo deben reponerse las pérdidas de solutos no deseadas. Se eliminan moléculas de pequeño y mediano tamaño.

La reposición puede realizarse antes o después del paso de la sangre por la membrana. Si ésta se realiza prefiltro disminuye la concentración de sustancias nocivas que se filtran por la membrana. Sin embargo disminuye la viscosidad de la sangre y se coagulan menos los cartuchos. Si se realiza la reposición postfiltro, lo que se hace es reponer directamente las pérdidas en el circuito arterial, es decir el que va directamente al paciente. Se recomienda una tercera parte de reposición prefiltro y una tercera parte postfiltro.

Por tanto, al otro lado de la membrana, solamente estará el efluente o ultrafiltrado, sin que sea necesario líquido de diálisis.

Los flujos de sangre utilizados en esta técnica oscilan entre 150 y 300 ml/min, y de 500 a 3500 ml/h para el líquido de reposición, pudiendo alcanzarse flujos mayores en caso de realizar técnicas de alto flujo (Ver figura 10).

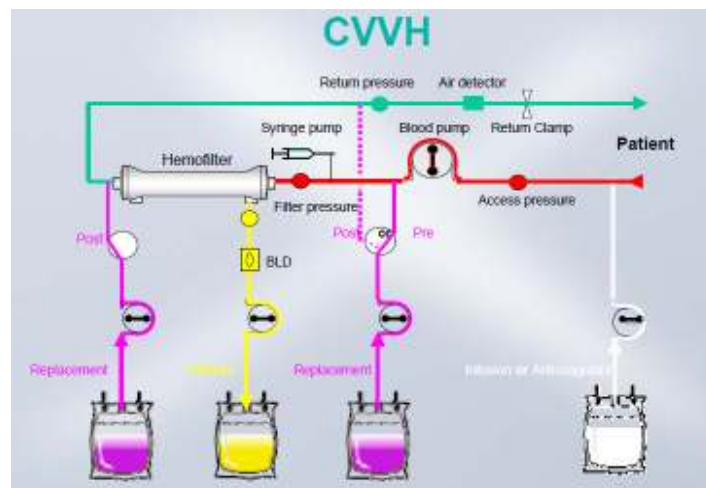


Figura 10. Esquema de un circuito de Hemofiltración venovenosa continua (HVVC) con todos sus componentes.

### 3.3. HEMODIÁLISIS VENOVENOSA CONTÍNUA (HDVVC)

Consiste en hacer pasar por el compartimento del efluente un flujo continuo de líquido de diálisis a contracorriente del flujo sanguíneo. De esta forma conseguimos enfrentar la sangre con el baño de diálisis a través de la membrana del filtro, por lo que el mecanismo físico que fundamentalmente se produce es la difusión de moléculas de pequeño tamaño (urea, creatinina, iones...).

Al ser el mecanismo predominante el difusivo, el paso de agua a través de la membrana es pequeño, por lo que no será necesaria la reposición de volumen, correspondiendo el ultrafiltrado a la pérdida de peso del paciente.

Los flujos de la bomba de sangre en esta técnica oscilan entre 50 y 200 ml/min, y del líquido de diálisis de 500 a 2500 ml/h (Ver Figura 11).

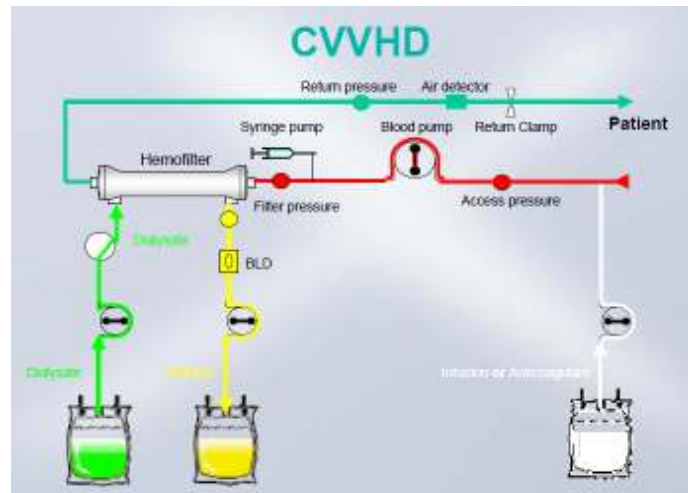


Figura 11. Esquema de un circuito de HDVVC con todos sus componentes.

### 3.4. HEMODIAFILTRACIÓN VENOVENOSA CONTINUA (HDFVVC)

Resulta de la combinación de mecanismos de convección y de difusión. Por tanto es una técnica que nos permitirá eliminar moléculas de pequeño y mediano peso molecular. La alta tasa de ultrafiltración generada en esta técnica hace necesaria la reposición para conseguir un adecuado balance de fluidos.

Los flujos de sangre utilizados en esta técnica oscilan entre 150 y 200 ml/min, mientras que se pueden usar entre 500 y 2000 ml/h de diálisis, y entre 500 y 2000 ml/h de líquido de reposición (Ver Figura 12).

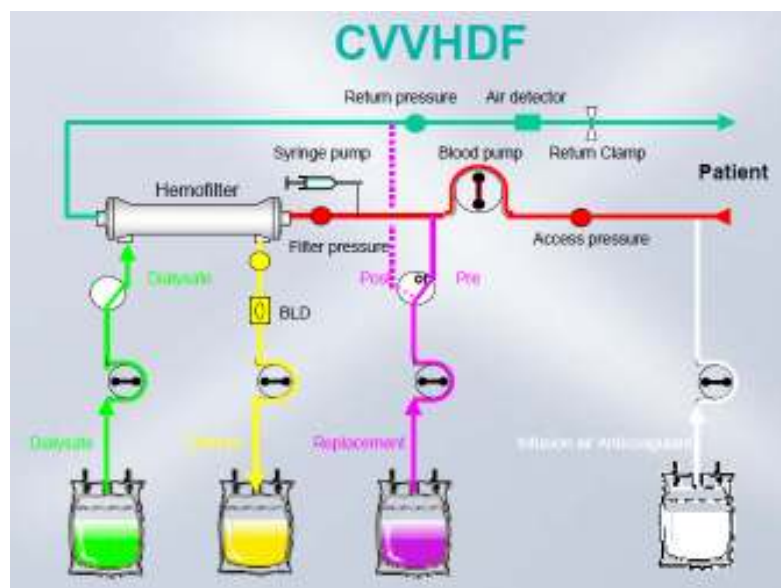


Figura 12. Esquema de un circuito de HDFVVC con todos sus elementos.

### 3.5. ULTRAFILTRACIÓN LENTA CONTÍNUA (SCUF)

El nombre de SCUF proviene del acrónimo anglosajón de *Slow Continuous UltraFiltration*. El objetivo es eliminar el líquido sobrante, no precisa de reposición. La utilidad de esta técnica reside en el control de fluidos en situaciones de sobrecarga hídrica (Insuficiencia cardíaca congestiva resistente a diuréticos, anasarca, etc.).

Los flujos de sangre utilizados en esta técnica oscilan entre 50 y 100 ml/min (Ver Figura 13).

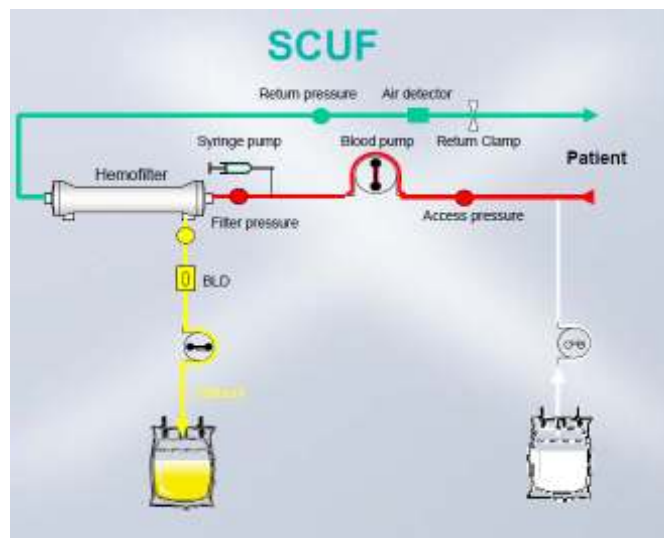


Figura 13. Esquema de un circuito de SCUF con todos sus componentes.

## 4. MONITORIZACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL: FRACCIÓN DE FILTRACIÓN Y PRESIÓN TRANSMEMBRANA

Entendemos por Fracción de Filtración (FF) la cantidad de suero que ultrafiltramos del total de plasma que pasa por el filtro en un determinado período de tiempo.

Si queremos saber qué fracción del componente líquido de la sangre estamos ultrafiltrando, debemos multiplicar el flujo de sangre utilizado por la inversa del hematocrito:

$$Q_{pl} = Q_s \times (100 - H_{to} / 100)$$

Donde: Qpl: Flujo plasmático

Qs: Flujo de la bomba de sangre

Hto: Hematocrito

Una vez calculado el Qpl, el ultrafiltrado que obtengamos representará una parte del mismo, siendo esta parte, la Fracción de Filtración:

$$FF = Q_{uf} / (Q_{pl} + Q_{rep \text{ prefiltro}})$$

Donde: FF = Fracción de Filtración

Q<sub>uf</sub> = Flujo de ultrafiltrado

Q<sub>pl</sub> = Flujo plasmático

Q<sub>rep prefiltro</sub> = Flujo de reposición prefiltro

Es fácil entender que una FF que se aproxima al 100% dejaría en el filtro los elementos formes de la sangre y por tanto la coagulación del filtro sería inmediata. Se recomiendan  $FF < 25\%$  para no fomentar la coagulación precoz del sistema, tal y como funciona el glomérulo renal.

La obtención de un Q<sub>uf</sub> determinado depende en parte de lo permeable que sea la membrana al agua y del gradiente de presiones que se origine a ambos lados de los capilares de la membrana. Esta presión es conocida como Presión Transmembrana (PTM).

$$PTM = (P_{cap} - P_{onc}) - P_{efl}$$

Donde: PTM: presión transmembrana

P<sub>cap</sub>: presión media intracapilar

P<sub>onc</sub>: presión oncótica del plasma

P<sub>efl</sub>: presión del efluente

La presión oncótica del plasma suele desestimarse por su dificultad de cálculo y su baja relevancia. Como resulta imposible saber cuál es la presión en cada uno de los puntos

del filtro, se admite como presión media intracapilar la mitad de la suma de la presión prefiltro y la presión posfiltro.

$$P_{cap} = (P_{pre} + P_{post})/2$$

Por tanto, eliminando de la fórmula inicial la  $P_{onc}$  y substituyendo la  $P_{cap}$ , queda que:

$$PTM = [(P_{pre} + P_{post})/2] - P_{efl}.$$

Se considera que una  $PTM > 200$  indica una coagulación temprana del filtro, ya que alrededor de estos valores se considera que han disminuido los m<sup>2</sup> útiles de membrana. De aquí la importancia de monitorizar la PTM y de la tendencia de la presión, para avanzarnos a la coagulación del sistema.

## **5. INDICACIONES DE LAS TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL**

Podemos dividir las indicaciones renales e indicaciones no renales.

### ***Indicaciones “renales”***

El criterio más evidente para iniciar técnicas substitutivas renales es la oliguria o anuria que, una vez descartada la obstrucción, no responden a la correcta expansión de volumen, administración de diuréticos de asa, vasodilatadores renales u otros fármacos inotropos. Aún con diuresis conservada, una sobrearga hidrosalina en el territorio pulmonar o anasarca refractarios pueden condicionar la indicación.

Las alteraciones hidroelectrolíticas, tales como la hiperkaliemia y la acidosis metabólica, si son severas y no responden a las medidas individuales, son con frecuencia el detonante para iniciar estas terapias substitutivas.

La retención de productos nitrogenados es motivo de iniciar tratamientos substitutivos más frecuentemente en el fracaso renal de causa médica y con diuresis conservada. En los pacientes críticos, es menos probable que la indicación se produzca por esta causa. Se aconseja iniciar TDER cuando la cifra de urea llega a 200 mg/dl.

Las TCDER presentan varias ventajas cuando se comparan con tratamientos de depuración convencionales y generalmente se consideran las técnicas de elección para

el tratamiento del FRA en pacientes críticos. Sin embargo, si bien las TCDER facilitan el manejo del paciente crítico e inestable, no ha quedado bien establecida su impacto sobre la mortalidad en relación con las técnicas intermitentes<sup>10, 11</sup>.

### ***Indicaciones “no renales”***

Engloban un grupo de patologías en las que algunos estudios sugieren que el uso de TCDER puede ser beneficioso. Entre dichas patologías encontramos <sup>10</sup>:

1. Insuficiencia Cardíaca Congestiva resistente al tratamiento convencional. (Nivel evidencia 2 A)
2. Alteraciones hidroelectrolíticas tales como disnatremias, hiperpotasemias, hipercalcemias, etc. (Nivel evidencia 1 A)
3. Acidosis láctica, donde la principal ventaja que encontramos es que al usar técnicas continuas no debemos sobrecargar al paciente de fluidos al pasar bicarbonato, ya que el bicarbonato de las bolsas de reposición será suficiente. (Nivel de evidencia 3 B)
4. Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO) con o sin FRA. Hay estudios que demuestran la mejoría hemodinámica y sobre la relación FiO<sub>2</sub> y la Presión arterial de O<sub>2</sub> (paFI), en pacientes con SDMO en los que se usaron TCDER. (Nivel de evidencia 1 A)<sup>17,18</sup>.
5. Rabdomiolisis y síndrome de aplastamiento (por ejemplo en los traumatismos). Actualmente las membranas actuales son capaces de eliminar la mioglobina con un peso molecular de 17.500D. Sin embargo, el tratamiento de la rabdomiolisis debe incluir siempre la profilaxis del FRA, que si se lleva a cabo de forma precoz, su incidencia es prácticamente nula. (Nivel de evidencia 3 B).
6. Tratamiento de la hipertermia y la hipotermia. Al pasar la sangre por un circuito extracorpóreo podemos calentar o enfriar la sangre. (Nivel de evidencia 2 A).
7. Intoxicaciones. Tales como Litio, N-acetil procainamida y fenformina, donde se ha demostrado mayor eficacia que con técnicas de diálisis convencional. (Nivel de evidencia 2 B)<sup>11, 12</sup>.



## **6. DOSIS EN LAS TÉCNICAS CONTÍNUAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL**

La dosis en las TCDER se define como el flujo de ultrafiltrado pautado. Si se usa HVVC la dosis será equivalente al flujo de reposición, y si se usa HDFVVC será equivalente a la suma del flujo del líquido de reposición y el flujo del líquido de diálisis.

### **HISTORIA Y NUEVOS ESTUDIOS**

El estudio de las dosis en las TCDER comienza en los años 90. El grupo holandés de Grootendorst fue el primero en aplicar TCDER a altas dosis en animales, lo que llamaron Hemofiltración de Alto Volumen. Basándose en un modelo animal, provocaron un shock séptico inyectando endotoxina a 18 cerdos y los monitorizaron hemodinámicamente mediante un catéter de arteria pulmonar. Observaron que los animales que se sometieron a HVVC a dosis de 6000 mL/h tuvieron una menor disfunción ventricular derecha y un mejor gasto cardíaco (GC) en comparación con el grupo de animales que no recibieron TCDER<sup>14</sup>. Posteriormente recogieron el ultrafiltrado de los animales sometidos a HVVC y lo infundieron a otro grupo de cerdos monitorizados hemodinámicamente. Observaron que este grupo de animales tuvieron una disminución en la presión arterial media (PAM), en la presión de la arteria pulmonar (PAP), GC y volumen sistólico (VS) mayor en comparación con el grupo control, al que se infundió ultrafiltrado de animales sanos. Concluyeron que la mejoría hemodinámica era debida a la depuración mediante convección de mediadores inflamatorios<sup>15</sup>.

Un tercer estudio del mismo grupo holandés analizó el efecto hemodinámico de la HVVC de alto volumen en animales sometidos a isquemia intestinal. De nuevo los cerdos que recibieron HVVC de alto volumen tuvieron una mejor PAM y GC en comparación con los que no recibieron TCDER<sup>16</sup>.

En el año 2000 Ronco C. et al. publicaron el primer estudio randomizado en humanos sobre dosis de las TCDER. Se incluyeron 425 pacientes quirúrgicos y médicos sometidos a HVVC. Los pacientes se randomizaron en tres grupos, cuya dosis de ultrafiltración era 20 mL/kg/h, 35 mL/kg/h y 45 mL/kg/h. Los resultados mostraron un

aumento estadísticamente significativo en la mortalidad del grupo 20 mL/kg/h respecto a los otros dos grupos<sup>17</sup>. A partir de ese momento se empezaron a recomendar dosis de 35 mL/kg/h (Ver Figura 14).

Ese mismo año, Honore PM. et al. realizaron un estudio prospectivo de intervención en 20 pacientes en situación de shock séptico sin respuesta a la terapéutica habitual. Se sometieron a HVVC a altas dosis durante 4 horas, aunque no existiera FRA. Los resultados mostraron una mejora en la situación hemodinámica respecto a la situación anterior en 11 de los 20 pacientes (GC, Resistencias Vasculares sistémicas y pulmonares, Transporte de oxígeno, Saturación venosa central y Lactato). Este estudio sugiere por primera vez que la dosis de hemofiltración debe ajustarse al peso del enfermo. La dosis media utilizada en este estudio fue de 35 litros en 4 horas, es decir, 8750 mL/h durante 4 horas<sup>18</sup>. Estos estudios sugieren por primera vez que la dosis de hemofiltración debe ajustarse al peso del enfermo.

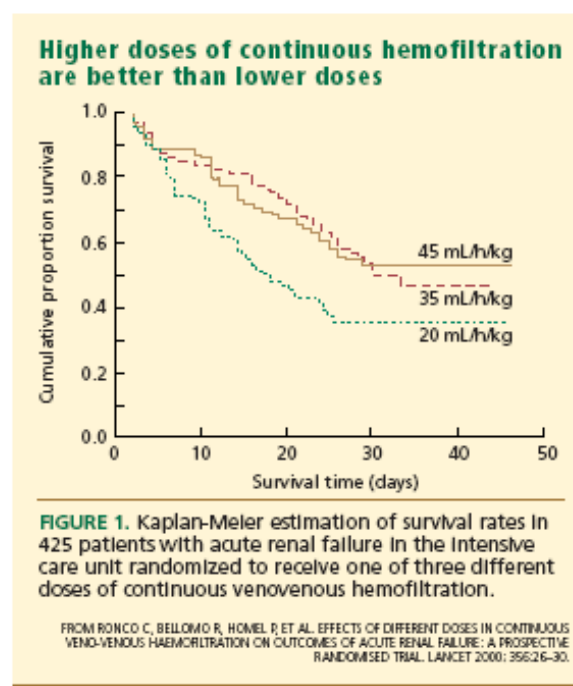


Figura 14. Resultados del estudio de Ronco et al. Lancet 2000. Se evidencia una mayor supervivencia en los grupos de 35 y 45 mL/kg/h

A raíz de los estudios de Ronco y Honore, se realizan nuevos estudios. En el año 2001 Cole L., et al. realizaron un estudio con 11 pacientes en situación de shock séptico, fracaso multiorgánico y FRA. Fueron sometidos a 8 horas de HVVC a dosis de 6 l/h o

8 horas a dosis de 1 L/h. Observaron que existía una disminución estadísticamente significativa en la dosis de noradrenalina y en la concentración plasmática de C3a, C5a y IL 10 con la dosis de 6 L/h respecto a la de 1 L/h<sup>19</sup>.

Otro estudio en el año 2006 observó una mejoría a nivel hemodinámico en 11 de 20 pacientes en situación de shock refractario que fueron sometidos a HVVC a dosis de 100 mL/kg/h. Así mismo la mortalidad en los respondedores fue significativamente inferior a la mortalidad esperada<sup>20</sup>.

Sin embargo en la literatura se describen resultados contradictorios<sup>21, 22</sup>. En el año 2002, Bouman CS et al. publicaron un estudio randomizado y controlado de 106 pacientes en situación de fracaso multiorgánico y oliguria a pesar de una buena resucitación con líquido, soporte con aminas y diuréticos a altas dosis. Randomizaron los pacientes a HVVC a bajas dosis (de 1 a 1,5 L/h), altas dosis (3 L/h) e inicio precoz (12 horas de ingreso) y tardío (cuando se cumplían criterios de diálisis urgente). No observaron diferencias en la mortalidad ni en función de la dosis ni del momento de inicio<sup>23</sup>.

Hasta el año 2006 el tipo de técnica más utilizada en las UCI era HVVC. Fue a raíz del estudio de Saudan et al., que se empezó a utilizar de forma mayoritaria la HDFVVC. Dicho estudio prospectivo y randomizado, comparaba dos estrategias en un grupo de 206 pacientes. Consistía en que a un grupo se le administraba HVVC a dosis entre 1 y 2'5 L/h, y a otro grupo se le administraba esa misma dosis convectiva más 1-1'5 L/h de diálisis (HDFVVC). Lo que se observó es que el grupo al que se le añadió diálisis a la dosis convectiva tuvo una mayor supervivencia a los 3 meses<sup>24</sup>. La crítica que se hizo en su momento fue que lo que se estaba comparando no eran dos estrategias de técnicas distintas, sino dos estrategias de dosis de ultrafiltrado distintas. Sin embargo a partir de ese año, en la mayoría de publicaciones se utilizó HDFVVC.

Dado que la crítica a la mayoría de los estudios era la falta de un buen diseño, se proyectaron dos estudios multicéntricos de gran relevancia, uno norteamericano y otro australiano.

En julio de 2008, se publicó el estudio Acute renal failure Trial Network (ATN). Se incluyeron 1124 pacientes, sépticos y no sépticos, que se sometieron a TDER. Dichos

pacientes fueron randomizados en 2 grupos: uno denominado “estrategia intensiva” correspondiente a HDI 6 veces por semana en pacientes estables o bien HDFVVC a dosis de 35 mL/kg/h en pacientes inestables, y un segundo grupo denominado “terapia menos intensiva”, correspondiente a Hemodiálisis intermitente 3 veces por semana en pacientes estables o bien HDFVVC a dosis de 20 mL/kg/h en pacientes inestables. Los resultados no mostraron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad entre ambos grupos <sup>25</sup>. No obstante, a diferencia de los trabajos anteriores publicados hasta el momento, en el estudio ATN se usó HDFVVC, y el inicio de la TCDER fue tardía (al 6° día de ingreso) (Ver Figura 15).

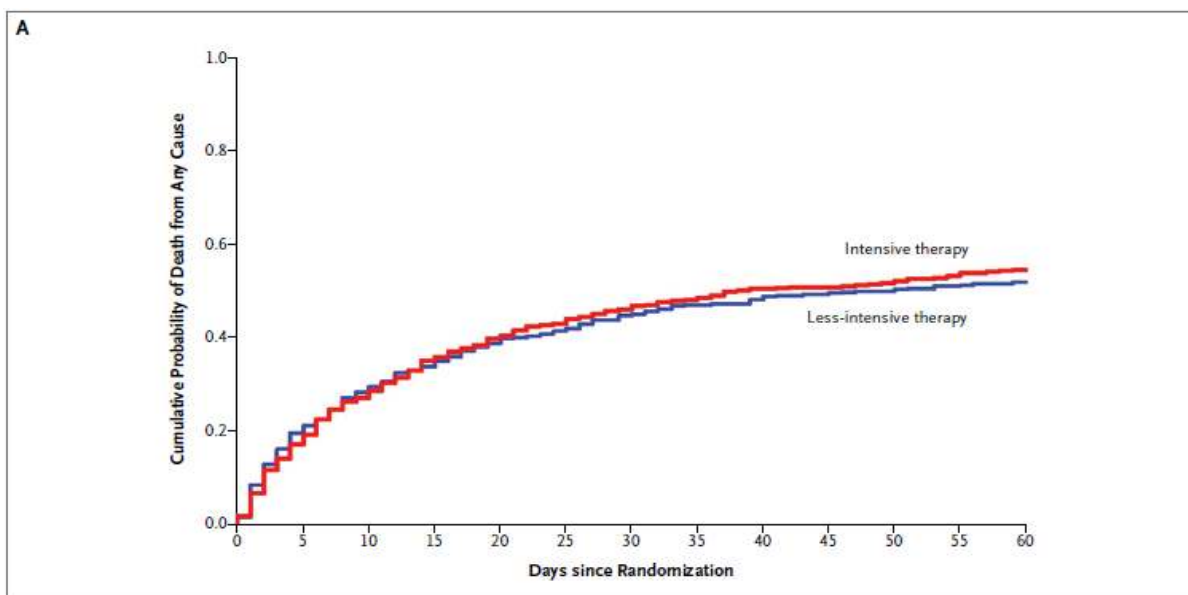


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier de mortalidad a los 60 días del estudio ATN. NEJM 2008. Se observa como no hay diferencias significativas entre ambas estrategias.

El otro estudio multicéntrico publicado en 2009 con una muestra de 1508 pacientes, comparó dos estrategias de dosis de ultrafiltración. La muestra se randomizó en dos grupos: “terapia intensiva”, en el que la técnica utilizada fue HDFVVC a dosis de 40 mL/kg/h, y “terapia menos intensiva”, en el que la técnica utilizada fue HDFVVC a dosis de 25 mL/kg/h. Los resultados del estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad al día 28 ni al día 90 <sup>26</sup>. En dicho trabajo igual que en el del grupo americano de ATN, el tipo de técnica utilizada también fue

HDFVVC, sin embargo el momento de inicio de la TCDER fue a los dos días de ingreso.

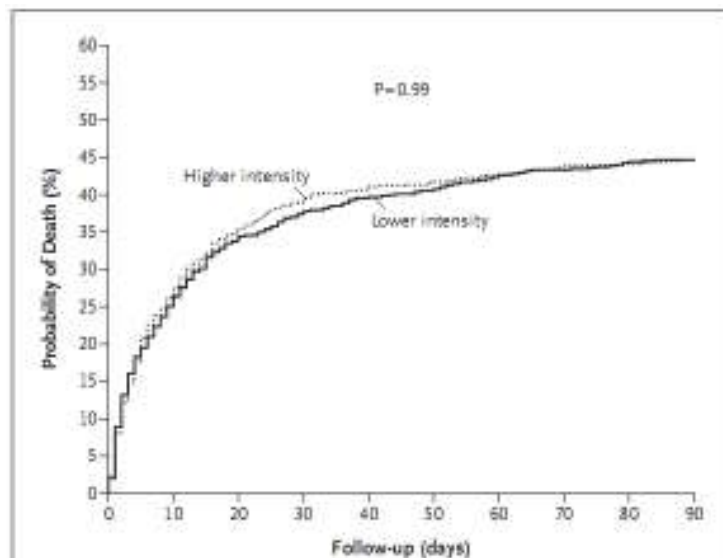


Figura 16. Curva de Kaplan-Mayer de mortalidad a 90 días del RENAL study. NEJM 2009. Vemos como no hay diferencias significativas entre ambas estrategias de dosis.

A día de hoy queda pendiente la publicación del estudio europeo IVOIRE en el que se analiza de nuevo el impacto de la Hemofiltración de Alto Volumen en la mortalidad<sup>27</sup>.

Sin embargo, en la práctica clínica diaria el facultativo suele pautar las dosis en función de los protocolos de cada unidad. Las máquinas de depuración renal a menudo se para el tratamiento momentáneamente para el recambio de bolsas de líquido de reposición o bien para el recambio de los filtros. Estos momentos en los que la máquina no está funcionando el paciente no recibe tratamiento, y el facultativo raramente tiene en cuenta este fenómeno.

La importancia de las dosis de tratamiento en las TCDER han sido expuestas anteriormente y por esta razón, propusimos analizar las dosis reales recibidas y comparar cuánto distaban de las pautadas por el facultativo.

## **HIPÓTESIS**

Las dosis de ultrafiltrado pautadas no se ajustan a las dosis de ultrafiltrado recibidas en las TCDER.

## **OBJETIVOS:**

### ***Objetivo Principal:***

1. Analizar las diferencias entre las dosis pautadas de ultrafiltrado y las dosis administradas en las TCDER.

### ***Objetivos secundarios:***

2. Comparar las diferencias entre las dosis en función del tipo de TCDER: Hemofiltración venovenosa Continua (HVVC) o Hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC).
3. Describir la tasa de recuperación de la funcionalidad renal o bien necesidad de hemodiálisis convencional al alta de UCI en aquellos pacientes sometidos a TCDER.
4. Determinar la mortalidad intrahospitalaria de la serie de pacientes que requieren TCDER.

## **8. MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***Ámbito***

El siguiente trabajo es un estudio prospectivo observacional llevado a cabo en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Germans Trias i Pujol durante un período de 12 meses: de Junio 2008 a Junio 2009. El Servicio de Medicina Intensiva está constituido por dos Unidades. Una UCI polivalente de 22 camas en la que ingresan principalmente pacientes médicos, quirúrgicos y traumáticos. Y una segunda unidad de 8 camas de postoperados de cirugía cardiovascular.

### ***Pacientes:***

La población de estudio fueron los pacientes que se sometieron a TCDER en el Servicio de Medicina Intensiva durante este período en ambas unidades. Por tanto se incluyeron pacientes médicos, quirúrgicos generales y postoperados de cirugía cardíaca.

Los criterios de inclusión fueron:

- Paciente > 18 años que ingresa en la UCI y que precisa de TCDER.

Los criterios de exclusión fueron:

- Menores de edad.
- Enfermedad Renal Crónica previa en tratamiento con Hemodiálisis Crónica.

### ***Métodos***

Los tipos de técnicas que se utilizaron fueron la Hemofiltración venovenosa continua (HVVC) y la Hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC).

Indicación de la técnica: FRA, Síndrome de Disfunción Multiorgánica, Insuficiencia cardíaca, alteraciones hidroelectrolíticas o hipertermia.

## ***Variables***

### Relacionadas con el paciente:

Se recogieron las variables demográficas edad, sexo y tipo de enfermo. El motivo de inicio de la TCDER, la puntuación de SOFA, AKIN y valor de creatinina al ingreso y al iniciar la TCDER también fueron registrados.

Respecto a los antecedentes se recogieron los factores de riesgo cardiovascular hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus, así como la presencia de enfermedad renal crónica.

### Relacionadas con la técnica:

Determinación de la dosis: en cuanto a la “dosis pautaada” se registraba la dosis calculada por el facultativo, y respecto a la dosis recibida diariamente se recogía el volumen total de reposición administrado. Al finalizar la técnica se hacía una media horaria de los volúmenes totales de reposición y ajustándola al peso se obtenía la “dosis administrada” (mL/kg/h)

Se calculó el valor numérico de la diferencia entre las dosis pautaadas y las dosis administradas. También se calculó la diferencia proporcional de las dosis pautaadas respecto a las administradas. Dicho valor lo obtuvimos del resultado del cociente entre el valor numérico de la diferencia de las dosis dividido entre la dosis pautaada, y multiplicado por cien. Esta variable nos da una idea de la proporción de dosis que no se acaba administrando. Se compararon los resultados en función del tipo de TCDER.

Diferencia numérica de dosis = Dosis pautaada – Dosis administrada.
Diferencia proporcional de dosis = (Diferencia numérica de dosis)/ (Dosis pautaada)
x 100

Al alta se contabilizó la duración del tratamiento, la estancia en UCI y la mortalidad en función del tipo de TCDER utilizada.



### ***Análisis estadístico***

Las variables categóricas han sido expresadas en frecuencias y porcentajes, las variables continuas con la media y la desviación estándar, y las variables no normales en mediana y rango intercuartílico.

Para analizar los datos se utilizaron pruebas no paramétricas ya que el tamaño muestral de los grupos fue de 20 y no seguían una distribución normal. Para las variables cualitativas se utilizaron los estadísticos Chi-Cuadrado y Test Exacto de Fisher, y para el análisis de las variables cuantitativas el estadístico U de Mann-Whitney.

El análisis estadístico de los resultados ha sido realizado mediante el programa informático SPSS v15.0 (SPSS, Inc., Chicago IL, USA) y los niveles de significación estadística han sido establecidos en  $p < 0,05$ .

## 9. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 40 pacientes, 27 varones (57,5%) y 13 mujeres (42,5%). La edad media era de  $63 \pm 16$  años. Había un total de 24 pacientes médicos (60%), 11 pacientes postoperados de cirugía cardíaca (27.5%), 4 enfermos quirúrgicos (10%) y 1 paciente traumático (2'5%). Ver Figura 16.

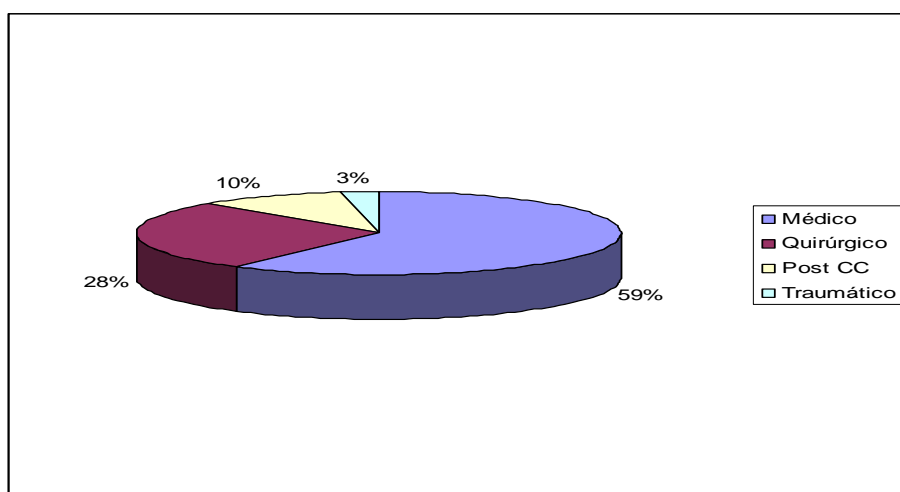


Figura 17. Distribución de los enfermos en el total de la muestra

La incidencia de hipertensión arterial (HTA) fue del 60%, un 30% de diabetes mellitus (DM), un 25% de dislipemia (DLP) y un 27,5% de enfermedad renal crónica (ERC) sin hemodiálisis. Las incidencias fueron similares en ambos grupos, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas (Ver tabla 1).

	HVVC	HDFVVC	Total muestra	p
HTA	11 (55%)	13 (65%)	24 (60%)	p = 0,5
DM	5 (25%)	7 (35%)	12 (30%)	p = 0,49
DLP	7 (35%)	3 (15%)	10 (25%)	p = 0,14
ERC	5 (25%)	6 (30%)	11 (27'5%)	p = 0,7

Tabla 1. Antecedentes de la muestra

La indicación de iniciar TCDER fue en un 35% un fracaso renal agudo (FRA) oligúrico puro sin síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). En un 52,5% la indicación de iniciar TCDER fue una situación de SDMO. Hubieron dos casos de insuficiencia cardíaca refractaria pautándose HVVC en una ocasión y HDFVVC en la otra. De entre las causas llamadas “misceláneas” tuvimos un caso de acidosis láctica refractaria por intoxicación por biguadinas y un caso de hipertermia maligna refractaria al tratamiento. (Ver tabla 2).

	<b>HVVC</b>	<b>HDFVVC</b>	<b>Total muestra</b>
FRA oligoanúrico	6 (30%)	8 (40%)	14 (35%)
SDMO	11 (55%)	10 (50%)	21 (52,5%)
ICC	1 (5%)	1 (5%)	2 (5%)
Miscelánea	2 (10%)	1 (5%)	1 (7,5%)

Tabla 2. Indicaciones de Inicio de la TCDER.

De los pacientes postoperados de cirugía cardíaca, un 72% recibieron tratamiento con HDFVVC. Los pacientes médicos en su mayoría recibieron HVVC (58%). De los quirúrgicos, 3 recibieron HVVC y uno recibió HDFVVC. El paciente traumático recibió HDFVVC. Ver Tabla 3.

La mediana de puntuación de SOFA de la muestra al ingreso en UCI fue de 9, mientras que cuando se inició la TCDER la puntuación había a 10. Respecto a la puntuación de AKIN, al ingreso la mediana fue de 2, mientras que al iniciar la TCDER fue de 3.

Un 85% de los pacientes precisaron de ventilación mecánica y de drogas vasoactivas en algún momento (100% en el grupo que recibió HVVC, y 75% en el grupo que recibió HDFVVC). La diferencia entre ambos grupos en cuanto a necesidad de aminas resultó estadísticamente significativa (Ver tabla 3).

El valor de Creatinina al ingreso fue de  $3,23 \pm 3$  mg/dl, y al inicio de la TCDER  $3,89 \pm 2,69$ . (Ver tabla 3).

	<b>HVVC</b>	<b>HDFVVC</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	60,10 $\pm$ 19,23	65,65 $\pm$ 14,02	P= 0,3
<b>Sexo (hombres) %</b>	13 (65%)	10 (50%)	P = 0,34
<b>Creatinina ingreso</b>	2,83 $\pm$ 2,88	3,6 $\pm$ 3,19	P = 0,4
<b>Creatinina inicio</b>	3,34 $\pm$ 2,5	4,45 $\pm$ 2,8	P = 0,19
<b>SOFA al ingreso</b>	9 (IC 2-14)	9 (IC 3-15)	P ns
<b>SOFA al inicio de la técnica</b>	10 (IC 6-17)	10 (IC 4 – 15)	P ns
<b>AKIN al ingreso</b>	1 (IC 0-3)	3 (IC 0-3)	P ns
<b>AKIN al inicio de la técnica</b>	3 (0-3)	3 (2-3)	P ns
<b>Necesidad de VM</b>	17 (85%)	17 (85%)	P ns
<b>Necesidad de aminos</b>	20 (100%)	15 (75%)	P < 0,05
<b>Enfermo médico (%)</b>	14 (70%)	10 (55%)	P ns
<b>Enfermo quirúrgico (%)</b>	3 (15%)	1 (5%)	P ns
<b>Postoperado de Cirugía cardiaca (%)</b>	2 (10%)	9 (40%)	P < 0,05
<b>Traumático (%)</b>	1 (5%)	0	P < 0,05

Tabla 3. Características basales de la muestra.

Se compararon las medias de las dosis pautadas y las dosis administradas en el total de la muestra así como en ambos grupos de tratamiento HVVC y HDFVVC, siendo la diferencia en cada uno de ellos estadísticamente significativa. En el total de la muestra,

la media de dosis pautaada fue de 34,34 mL/kg/h, aunque se acabó administrando 27,93 mL/kg/h. En el grupo HVVC se pautaron 34,73 mL/kg/h y se acabó administrando 26,85 mL/kg/h. En el grupo HDFVVC se pautó una dosis de 33,95 mL/kg/h y se administraron 29 mL/kg/h.

	Dosis pautaada (mL/kg/h)	Dosis administrada (mL/kg/h)	p
Total de la muestra	34,34 $\pm$ 6,7	27,93 $\pm$ 7,6	p < 0,001
HVVC	34,73 $\pm$ 7,05	26,85 $\pm$ 9,05	p < 0,001
HDFVVC	33,95 $\pm$ 6,58	29 $\pm$ 5,85	p = 0,001

Tabla 4. Dosis pautadas y dosis administradas.

Cuando se calculó la diferencia entre lo pautaado y lo administrado, observamos que la diferencia numérica en el grupo HVVC fue de 7,88 ml/kg/h y en el grupo HDFVVC de 4,9 ml/kg/h. Dicha diferencia representó un 23% menos de dosis en el grupo HVVC y un 13% menos de dosis en el grupo HDFVVC (Ver Tabla 4).

	HVVC	HDFVVC	P
Diferencia numérica de dosis (mL/kg/h)	7,88 $\pm$ 8,3	4,9 $\pm$ 5,7	P = 0,2
Diferencia proporcional de dosis (%)	23,28 $\pm$ 20 %	13,58 $\pm$ 13,9 %	P = 0,085

Tabla 4. Diferencias de dosis en valor numérico y en tanto por ciento.

La estancia media en UCI del total de la muestra fue de 23,7 días, mientras que la estancia hospitalaria fue de 33,2 días. En el grupo de HVVC la estancia media en UCI fue de 26,2 días, mientras que la estancia media hospitalaria fue de 31,2 días. En el

grupo de HDFVVC la estancia media en UCI fue de 21,20 días, y la estancia hospitalaria de 35,2 días. Las diferencias entre ambos grupos no resultaron significativas.

La mortalidad global de la serie fue del 65%. En el grupo de HVVC la mortalidad fue del 80%, mientras que el grupo de HDFVVC fue del 50%. La diferencia de mortalidad entre ambos grupos resultó estadísticamente significativa  $p < 0,05$ . De los pacientes que sobrevivieron, un 28,5% precisaron de hemodiálisis crónica al alta (Ver Tabla 5).

	<b>HVVC (n = 20)</b>	<b>HDFVVC (n = 20)</b>	<b>Dif. estadística</b>
Estancia UCI (días)	26,20 $\pm$ 21,79	21,20 $\pm$ 21,22	p ns
Estancia hospitalaria (días)	31,20 $\pm$ 27,52	35,15 $\pm$ 25,26	p ns
Mortalidad	16 (80%)	10 (50%)	p < 0,05

Tabla 5. Evolución de los pacientes de la muestra.

Del total de los 40 pacientes de la muestra, 26 fueron exitus (65%). De los 14 vivos, 4 entraron en programa de hemodiálisis crónica (10%). En el grupo que recibió HVVC la mortalidad fue del 80% (16 pacientes), mientras que de los que sobrevivieron sólo 1 necesitó de HD crónica al alta. En el grupo de HDFVVC la mortalidad fue del 50% (10 pacientes), del resto, 3 pacientes entraron en programa de HD crónica (20%) (Ver Figura 17)

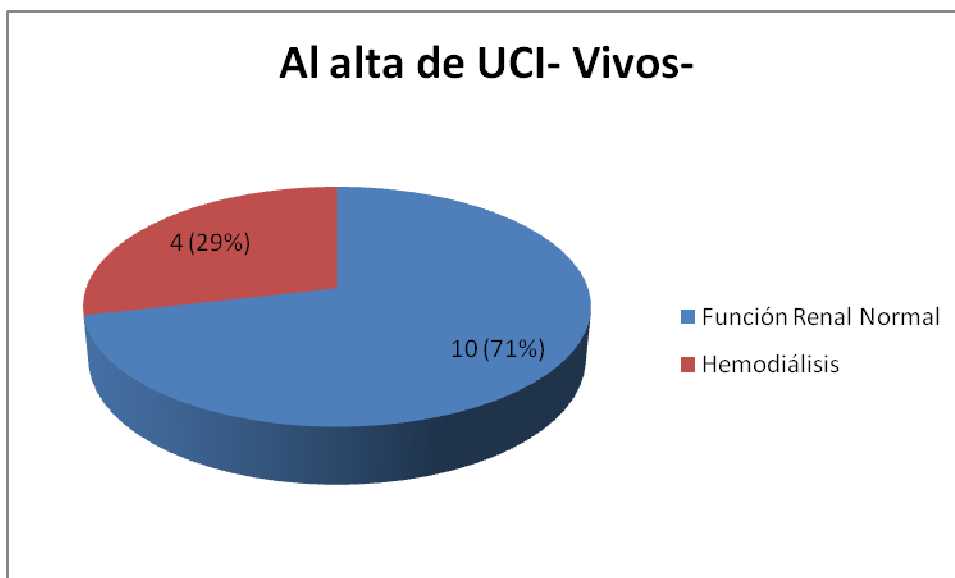


Figura 18. Estado de los supervivientes al alta de UCI.

De los supervivientes, un 26% precisaron de Hemodiálisis crónica, similar entre ambos grupos (HVVC 20% vs HDFVVC 30%). Los pacientes que precisaron de HD crónica al alta no presentaban mayor puntuación de SOFA ni de AKIN respecto al grupo de vivos sin necesidad de HD. Tampoco hubieron diferencias en el valor de creatinina al inicio de la TC DER entre los supervivientes y el tipo de técnica. Sin embargo de los 4 pacientes que precisaron de HD al alta, 2 de ellos (50%) tenían ERC (Ver Tabla 6).

	Vivos libres de HD	Vivos HD	Exitus
Creatinina inicio TC DER	4,21 ± 3,5	3,85 ± 2,4	3,78 ± 2,24
SOFA inicio TC DER	10	8	10
AKIN inicio TC DER	3	3	3

Tabla 7. Creatinina, SOFA y AKIN de los pacientes libres de HD y dependientes de HD.

## 10. DISCUSIÓN

En nuestra serie hemos observado que las dosis de ultrafiltrado que reciben los pacientes sometidos a TCDER son significativamente menores que las dosis de ultrafiltrado pautadas por el facultativo.

La incidencia de Factores de riesgo para desarrollar FRA fue elevada. Los factores de riesgo cardiovascular fueron mayores en el grupo que recibió HDFVVC, ya que en este grupo había un mayor número de pacientes postoperados de Cirugía Cardiovascular. La incidencia de ERC también fue mayor en el grupo de HDFVVC.

El tipo de técnica utilizada en función del tipo de paciente también fue distinta. Los pacientes médicos recibieron en su mayoría HVVC, esto fue porque había un mayor número de pacientes con SDMO. Por la misma razón el grupo HVVC recibió dosis mayores de tratamiento. En cambio los pacientes postoperados de cirugía cardiovascular recibieron mayoritariamente HDFVVC ya que son pacientes que presentan mayor FRA oligoanúrico puro sin SDMO por la propia cirugía y por presentar un mayor número de factores de riesgo cardiovascular. Esto puede afectar la supervivencia de ambos grupos, y que no esté afectada por el tipo de técnica sino más bien por el tipo de paciente.

No observamos diferencias entre los valores de creatinina al ingreso y al inicio de la TCDER. La mayoría de pacientes ya ingresaron en UCI en situación de FRA con puntuación AKIN media de 2, por lo que en la mayoría ya se inició la TCDER en el momento del ingreso.

La mortalidad de nuestra muestra fue del 65%, similar a las series publicadas anteriormente <sup>2, 3, 18</sup>. Al comparar los resultados entre ambos grupos vemos que la mortalidad es mayor en aquellos pacientes que recibieron HVVC frente aquellos que recibieron HDFVVC (80% vs 50%) y además esta diferencia es estadísticamente significativa. Aunque la puntuación de SOFA fuera comparable, llama la atención que el 100% de los pacientes que recibieron HVVC precisaron de aminos para mantener la tensión arterial, lo cual denota una mayor gravedad en el grupo HVVC en comparación con el grupo HDFVVC que precisaron de aminos en un 70%. Además en el grupo HDFVVC había un mayor número de pacientes posoperados de cirugía cardíaca,



generalmente electiva, que tienen mejor pronóstico que los pacientes médicos críticos o postoperados urgentes.

Del grupo de supervivientes, un 28% precisaron de HD crónica al alta, mientras que en otras series este porcentaje está cercano al 15% <sup>2, 3, 18</sup>. No hallamos diferencias entre HVVC y HDFVVC en la necesidad de HD al alta. Sin embargo, de los pacientes que entraron en HDI, el 50% ya presentaban un cierto grado de disfunción renal, con una creatinina alterada al ingreso. No se logró establecer una relación de la necesidad de HD con la puntuación de AKIN, el valor de creatinina al ingreso ni la puntuación de SOFA.

A lo largo de los años las UCI se han ido especializando en el tratamiento del FRA. Esto ha requerido un entrenamiento tanto a nivel de personal de enfermería como personal médico para minimizar yatrogenia y garantizar la excelencia en el uso de las TCDER. Con este trabajo sugerimos que debemos seguir mejorando para que el paciente reciba las dosis de TCDER cercanas a las pautadas por el facultativo.

Las diferencias halladas entre las dosis pautadas y las dosis administradas en las TCDER es una realidad de la cual el facultativo a menudo no es consciente. Las razones por la cuales existen estas diferencias entre las dosis son varias. En primer lugar porque el recambio de las bolsas recolectoras de ultrafiltrado y de las bolsas del líquido de diálisis y reposición requiere un tiempo, durante el cual, la bomba de sangre del sistema está funcionando para evitar la coagulación del sistema. Sin embargo durante dicho período el paciente no recibe tratamiento. En segundo lugar porque cada vez que se coagula el sistema o bien se decide recambiar la membrana también se requiere de un mínimo de tiempo. Y en tercer lugar porque en ocasiones, el sistema no se vuelve a poner en marcha hasta pasados varios minutos o incluso horas desde que se produjo la coagulación o se decidió el recambio de la membrana.

Observamos que en función del tipo de técnica la diferencia entre la dosis recibida y administrada es diferente. Una explicación podría ser que en el caso de la HDFVVC las presiones del sistema son menores a igualdad de dosis en comparación con la HVVC. Esto ocurre porque la dosis de diálisis no influye en el cálculo de la PTM y la FF, cuyos valores elevados indican la próxima coagulación del sistema. Por tanto a igualdad de dosis, deberá recambiarse con mayor frecuencia el sistema cuando se utiliza HVVC que cuando se utiliza HDFVVC.

A pesar de lo expuesto anteriormente, no suelen adoptarse estrategias para compensar el tiempo durante el cual el paciente no ha recibido tratamiento. La solución debería ir encaminada a conseguir que la media de dosis recibida al cabo del día fuese similar a la dosis pautaada por el facultativo. Las posibles actuaciones podrían encaminarse en varios puntos. Una posible estrategia para minimizarlo sería aumentar la dosis de anticoagulante. Esto podría aumentar el riesgo de sangrado, lo cual debería evaluarse en otros estudios. Otra estrategia más sencilla y segura sería aumentar la dosis recibida durante unas horas después de que el sistema haya sido parado, para que la media de dosis al fin del día sea similar a la pautaada. O bien podrían pautarse las dosis discretamente al alza asumiendo que la dosis real recibida será entre un 13 y un 23% menor.

## 11. CONCLUSIONES

1. En nuestro trabajo observamos que existe una diferencia entre las dosis de ultrafiltrado pautadas y las recibidas en las TCDER, administrándose menos dosis que la pautada por el clínico.
2. Los pacientes sometidos a HVVC recibieron una proporción de dosis inferior en relación a los pacientes sometidos a HDFVVC, aunque estas diferencias de dosis no resultaron estadísticamente significativas.
3. La mortalidad de los pacientes que precisaron TCDER fue similar a las series publicadas. La mortalidad fue mayor en el grupo HVVC en el cual el 100% de los pacientes precisaron de aminos.
4. Entre un 25 y un 30% en nuestra serie precisaron de hemodiálisis crónica al alta.

## **12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Este trabajo es un estudio observacional, lo que supone un sesgo a la hora de interpretar los resultados. Sin embargo, creemos necesaria la realización de estudios prospectivos para confirmar los resultados.

Nuestra serie de pacientes es un grupo bastante heterogéneo, en el que encontramos pacientes médicos, quirúrgicos y postoperados de cirugía cardiovascular. A pesar que los dos grupos son comparables, sería aconsejable poder comparar cada tipo de enfermo y técnica. Sin embargo, nuestra serie tiene un tamaño muestral pequeño que no permite dicha comparación. Creemos que sería interesante plantear un estudio con un tamaño muestral mayor para confirmar nuestros resultados.

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Liaño F., Pascual J., Bajo MA., Sicilia L., Junco E., Verde E. and the Madrid Acute Renal Failure Study Group. Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter, community-based study. *Kidney Int* 1996; 50:811-818.
2. De Mendonça A., Vincent JL., Suter PM., Moreno R., Dearden NM., Antonelli M., Takala J. Acute renal failure in the ICU: Risk factors and outcome evaluation by SOFA score. *Intensive Care Medicine* 2000, 26: 915-921.
3. Uchino S., Kellum JA., Bellomo R., Doig GS., Morimatsu M., Ronco C. et al. Acute renal Failure in Critical Ill patients: A Multinational, Multicenter Study. *JAMA* 2005;294 (7): 813-818.
4. Bellomo R., Ronco C., Kellum JA., Metha RL., Palevsky P. and ADQI group. Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group. *Critical Care* 2004;8 (4): R204-R212.
5. Metha RL., Kellum JA., Shah SV., Molitoris BA., Ronco C., Warnock DG., and the Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007; 11 (2):R31-R39.
6. Kolff WJ., Berk HT., ter Weller M., Van Der Ley AJ., Van Dijk EC, Van Noordwijk K., The Artificial Kidney: A dialyser with a great area. 1944.
7. Quinton W., Dillard D, Scribner BH. Canulation of blood vessels for prolonged dialysis. *Tr Am Soc Artif intern Org* 1960 (6): 104-113.
8. Kramer P., Wigger W., Rieger J. Arteriovenous hemofiltration: A new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Clin Wochenschr* 1977 (55):1121-1122.
9. Vincent JL., Laterre PF., Cohen J., Burchardi H., Bruining H., Álvarez Lerma F. A pilot-controlled study of a polymyxin b-immobilized hemoperfusion cartridge

- in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 2005. 23 (5) : 400-405.
10. Gaínza FJ., Sánchez-Izquierdo JA. Indicaciones y aspectos logísticos de técnicas de depuración extracorporeal en el paciente agudo. *Nefrología* 2007 (27) Supl 3: 111-122.
  11. Silvester W. Outcome studies of continuous renal replacement therapy in the intensive care. *Kidney Int* 1998 (53): S138-S141.
  12. Gootendorst AF., Van Bommel EF., Van Der Hoven B., Van Leengoed LA., Van Osta AL. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Medicine* 1992; 18 (4): 235-240.
  13. Bellomo R, Kearly Y, Parkin G, Love J, Boyce N. Treatment of life threatening lithium toxicity with continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Crit Care Med* 1991, 106:836-837.
  14. Domoto DT, Brown WW, Bruggensmith P: Removal of toxic levels of N-acetylprocainamide with continuous arteriovenous hemofiltration or continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Ann Intern Med* 1987, 106:550-552.
  15. Gootendorst AF., Van Bommel EF, Van Leengoed LA, Van Zanten AR., Huipen HJ., Groeneveld AB. *J Crit Care* 1993; 8 (3): 161-169.
  16. Grootendorst AF., Van Bommel EF., Van Leengoed LA., Nabuurs M., Bouman CS., Groeneveld AB. High volume hemodilution improves hemodynamics and survival of pigs exposed to gut ischemia and reperfusion. *Shock* 1994; 2 (1): 72-78.
  17. Ronco C., Bellomo R., Homel P., Brendolan A., Dan M., Piccinni P. et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *The Lancet* 2000;356: 26-30.

18. Honore PM., Jamez J., Wauthier M., Lee PA., Dugernier T., Pirenne B. et al. Prospective evaluation of short term high volume isovolemic haemofiltration on the haemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Critical Care Medicine* 2000;28: 3581-3587.
19. Cole L., Bellomo R., Journois D., Davenport P., Baldwin I., Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Medicine* 2001; 27: 978-986.
20. Cornejo R., Downey P., Castro R., Romero C., Regueira T., Vega J. et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Medicine* 2006; 32: 713-722.
21. Uchino S. Bellomo R., Morimatsu H., Ronco C., Kellum JA. et al. Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey. The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. *Intensive Care Medicine* 2007;33: 1563-1570.
22. Honore PM., Hoannes-Boyau O., Merson L., Fleureau C., Roze H., Janvier G. Pulse high volume hemofiltration in septic shock plus acute renal failure (PULSHAR study). *Blood Purification* 2006;32: 267-268.
23. Bouman CS., Oudemans-Van-Straaten HM., Tijssen JG., Zandstra DF., Kosecioglu J. Effects of early high volume continuous veno-venous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Critical Care Medicine* 2002;30: 2205-2211.
24. Saudan P., Niederberger M., Seigneux SD., Romand J., Pugin J., Martin PY. et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney International* 2006 (70): 1312-1317.
25. Palevsky PM., Hongyuan S., O'Connor TZ., Chertow GM. Crowley T., Choudhury D. and the VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of Renal Support in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. ATN Study. *The New England Journal of Medicine* 2008;359(1): 7-20.

26. Bellomo R., Cass A, Cole L., Finfer S., Gallagher M., Lo S. and thre RENAL replacement therapy study investigators. Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients. The New England Journal of Medicine 2009;361 (19):1627:1638.
27. Honore P., Joannes-Boyau O., Pérez P. Hemofiltration Study: IVOIRE (High Volume in Intensive Care). Pendiente publicación.